

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Emoxen Plus 500 mg/20 mg tablety s řízeným uvolňováním

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje 500 mg naproxenu a 20 mg esomeprazolu (ve formě magnesium trihydrátu).

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje 22,8 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s řízeným uvolňováním

Žlutá oválná bikonvexní tableta, o délce 19,4 mm, hladká na obou stranách.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Emoxen Plus je indikován k symptomatické léčbě osteoartrózy, revmatoidní artritidy a ankylozující spondylitidy u dospělých pacientů s rizikem rozvoje žaludečních a/nebo duodenálních vředů při podávání nesteroidních antirevmatik (NSAID), u kterých léčba nižšími dávkami naproxenu nebo jinými NSAID není dostatečně účinná.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Doporučená dávka je jedna tableta (500 mg/20 mg) dvakrát denně.

Nežádoucí účinky naproxenu lze minimalizovat podáním nejnižší účinné dávky po nekratší možnou dobu (viz bod 4.4). U pacientů, kteří nebyli dříve léčeni NSAID, je třeba zvážit podání nižší denní dávky naproxenu nebo jiného NSAID. Pokud není celková denní dávka naproxenu 1000 mg (500 mg dvakrát denně) vhodná, je třeba využít alternativní léčby s nižší silou naproxenu nebo jiného NSAID ve formě nefixní kombinace.

V léčbě je třeba pokračovat, dokud není dosaženo individuálních léčebných cílů, léčbu je třeba v pravidelných intervalech vyhodnocovat a přerušit ji, pokud není zaznamenán prospěch z léčby nebo je zaznamenáno zhoršení.

Vzhledem ke zpožděnému uvolňování naproxenu z enterosolventní lékové formy (3-5 hodin) není přípravek Emoxen Plus určen k rychlému zmírnění akutní bolesti (např. bolesti zubů). Nicméně akutní vzplanutí osteoartrózy, revmatoidní artritidy a ankylozující spondylitidy lze podáním přípravku Emoxen Plus léčit.

## Zvláštní populace pacientů

### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Přípravek Emoxen Plus je třeba používat s opatrností u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin a je třeba pečlivě sledovat renální funkce. Je třeba zvážit snížení celkové denní dávky naproxenu (viz body 4.4 a 4.5). Pokud není celková denní dávka 1000 mg (500 mg dvakrát denně) vhodná, je třeba využít alternativní léčbu s nižší silou naproxenu nebo jiné NSAID ve formě nefixní kombinace. Navíc má být přehodnocena potřeba pokračování v gastroprotektivní léčbě.

Přípravek Emoxen Plus je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min, neboť u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů na dialýze byla pozorována kumulace metabolitů naproxenu (viz body 4.3 a 4.4).

### *Pacienti s poruchou funkce jater*

Přípravek Emoxen Plus je třeba používat s opatrností u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater a je potřeba pečlivě sledovat jaterní funkce. Je třeba zvážit snížení celkové denní dávky naproxenu (viz body 4.4 a 5.2). Pokud není celková denní dávka 1000 mg (500 mg dvakrát denně) vhodná, je třeba využít alternativní léčbu s nižší silou naproxenu nebo jiné NSAID ve formě nefixní kombinace. Navíc má být přehodnocena potřeba pokračování v gastroprotektivní léčbě.

Přípravek Emoxen Plus je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 5.2).

### *Starší pacienti (> 65 let)*

Starší pacienti mají zvýšené riziko závažných nežádoucích účinků (viz body 4.4 a 5.2). Má být použita nejnižší účinná dávka. Pokud není celková denní dávka naproxenu 1000 mg (500 mg dvakrát denně) vhodná (např. u starších pacientů s poruchou funkce ledvin nebo s nízkou tělesnou hmotností), je třeba využít alternativní léčbu s nižší silou naproxenu nebo jiné NSAID ve formě nefixní kombinace. Navíc má být přehodnocena potřeba pokračování v gastroprotektivní léčbě.

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Emoxen Plus u dětí ve věku 0 až 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

## Způsob podání

Přípravek Emoxen Plus se musí spolknout v celku a zapít vodou, nesmí se dělit, kousat ani drtit. Farmakokinetické vlastnosti tablet s řízeným uvolňováním se mohou změnit, pokud se tablety rozlomí nebo se kousají.

Přípravek Emoxen Plus se doporučuje užívat nejméně 30 minut před jídlem (viz bod 5.2).

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na substituované benzimidazoly.
- Astma, kopřivka nebo alergická reakce po podání kyseliny acetylsalicylové nebo jiných NSAID v anamnéze (viz bod 4.4).
- Třetí trimestr gravidity (viz bod 4.6).
- Těžká porucha funkce jater (např. Child-Pugh C).
- Těžké srdeční selhání.
- Těžká porucha funkce ledvin.
- Aktivní peptický vřed (viz bod 4.4, gastrointestinální účinky, *Naproxen*).
- Gastrointestinální krvácení, cerebrovaskulární krvácení nebo jiné krvácivé poruchy (viz bod 4.4, Hematologické účinky).
- Přípravek Emoxen Plus se nesmí podávat souběžně s atazanavirem a nelfinavirem (viz body 4.4 a 4.5).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Obecné

Je potřeba vyloučit souběžné podávání přípravku Emoxen Plus a jiných NSAID včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 z důvodu kumulativního rizika vyvolání závažných nežádoucích účinků souvisejících s užíváním NSAID. Přípravek Emoxen Plus lze užívat současně s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové (viz též bod 4.5).

Nežádoucí účinky lze minimalizovat podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu potřebnou ke kontrole příznaků onemocnění (viz bod 4.2 a gastrointestinální a kardiovaskulární riziko níže).

Aby se předešlo nadměrné léčbě, měl by předepisující lékař v klinicky významných intervalech, na základě individuálních rizik a v závislosti na charakteristice a závažnosti léčeného základního onemocnění posoudit, zda je možné dostatečně tlumit bolest nižšími dávkami NSAID ve formě nefixní kombinace.

Pokud není celková denní dávka naproxenu 1000 mg (500 mg dvakrát denně) vhodná, je třeba využít alternativní léčbu s nižší silou naproxenu nebo jiné NSAID ve formě nefixní kombinace. Navíc má být přehodnocena potřeba pokračování v gastroprotektivní léčbě.

Rizikové faktory pro rozvoj gastrointestinálních komplikací NSAID zahrnují vyšší věk, současné podávání antikoagulancií, kortikosteroidů, jiných NSAID včetně nízkodávkované kyseliny acetylsalicylové, invalidizující kardiovaskulární onemocnění, infekci *Helicobacter pylori*, žaludeční a/nebo duodenální vředy a krvácení z horní části gastrointestinálního traktu v anamnéze.

U pacientů s následujícími komplikacemi lze indikovat naproxen pouze po přísném posouzení poměru prospěchu a rizika:

- indukovaná porfyrie.
- systémový lupus erythematosus a smíšené onemocnění pojivové tkáně. U těchto pacientů byly popsány vzácné případy aseptické meningitidy.

Dlouhodobě léčení pacienti (zvláště ti léčení déle než 1 rok) musí být pravidelně kontrolováni.

##### Starší pacienti

*Naproxen*: Starší pacienti mají častější výskyt nežádoucích účinků, zvláště krvácení z gastrointestinálního traktu a perforace, které mohou být i fatální (viz body 4.2 a 5.2). Esomeprazol, složka přípravku Emoxen Plus, snižoval výskyt vředů u starších osob.

##### Gastrointestinální účinky

*Naproxen*: Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny u všech NSAID kdykoliv během léčby, s varovnými příznaky ale i bez nich i bez předchozí anamnézy závažných gastrointestinálních příhod. Riziko gastrointestinálního krvácení, ulcerace a perforace spojené s podáváním NSAID stoupá se zvyšující se dávkou NSAID, u pacientů s anamnézou vředu, zvláště pokud byl komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3) a u starších osob. Léčba těchto pacientů má být zahajována nejnižší možnou dávkou. U těchto pacientů, a také u pacientů vyžadujících souběžné podávání nízké dávky kyseliny acetylsalicylové nebo jiných léčiv která mohou zvyšovat gastrointestinální riziko (viz níže a bod 4.5), je vhodné zvážit současné podávání protektivních látek (např. misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy). Esomeprazol obsažený v přípravku Emoxen Plus je inhibitorem protonové pumpy.

Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, zvláště pokud jsou starší, mají hlásit jakékoliv neobvyklé abdominální příznaky (zvláště gastrointestinální krvácení), především v počátečních fázích léčby. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, kterým jsou podávána NSAID s konkomitantní léčbou, která by mohla zvyšovat riziko ulcerace a krvácení, např. perorální kortikosteroidy, antikoagulancia, např. warfarin, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu nebo antiagregancia jako je kyselina

acetylsalicylová (viz bod 4.5 týkající se informace o použití přípravku Emoxen Plus a nízké dávky kyseliny acetylsalicylové).

Komplikace vředů jako je krvácení, perforace a obstrukce, nebyly u přípravku Emoxen Plus studovány.

Pokud se u pacientů, kteří užívají přípravek Emoxen Plus, objeví gastrointestinální krvácení nebo ulcerace, musí být léčba ukončena (viz bod 4.3).

Pacientům s anamnézou gastrointestinálního onemocnění (ulcerózní kolitida, Crohnova nemoc) je třeba podávat NSAID s opatrností, neboť může dojít k exacerbaci těchto onemocnění (viz bod 4.8 – Nežádoucí účinky).

*Esomeprazol*: Pokud jsou přítomny jakékoliv alarmující příznaky (např. významný nechtěný pokles tělesné hmotnosti, opakující se zvracení, dysfagie, hematemeza nebo meléna) a pokud existuje podezření na žaludeční vřed či je vřed prokázán, je třeba vyloučit maligní etiologii, neboť léčba hořčnatou solí esomeprazolu může zmírňovat příznaky a oddálit správnou diagnózu.

Může se objevit dyspepsie, i když je v tabletě s fixní kombinací obsažen esomeprazol (viz bod 5.1).

Léčba inhibitory protonové pumpy může vést k mírně zvýšenému riziku gastrointestinálních infekcí, např. rody *Salmonella* a *Campylobacter* (viz bod 5.1).

Esomeprazol, podobně jako jiná léčiva snižující produkci žaludeční kyseliny, může snižovat absorpci vitamínu B12 (kyanokobalamin) v důsledku hypo- nebo achlorhydrie. To je třeba brát v úvahu při dlouhodobé léčbě pacientů se sníženou tělesnou zásobou nebo rizikovými faktory pro sníženou absorpci vitamínu B12

#### Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky

*Naproxen*: Je třeba poučit a monitorovat pacienty s anamnézou hypertenze a/nebo mírného a středně těžkého městnavého srdečního selhání, neboť byly hlášeny případy retence tekutin a edémů v souvislosti s léčbou NSAID.

Klinické studie a epidemiologická data poukazují na to, že podávání koxibů a některých NSAID (zvláště ve vysokých dávkách a při dlouhodobém podávání) může souviset s mírně zvýšeným rizikem arteriálních trombotických příhod (např. infarkt myokardu nebo iktus). Přestože údaje naznačují, že podávání naproxenu (1000 mg denně) může být spojeno s nižším rizikem, jisté riziko nelze vyloučit.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenzí, městnavým srdečním selháním, prokázanou ischemickou chorobou srdeční, onemocněním periferních tepen a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním mohou být léčeni naproxenem pouze po pečlivém zvážení. Podobně je třeba zvažovat zahájení dlouhodobé léčby u pacientů s rizikovými faktory pro kardiovaskulární choroby (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření).

#### Renální účinky

*Naproxen*: Dlouhodobé podávání NSAID vedlo k nekróze renálních papil a jiným poškozením ledvin. Renální toxicita byla pozorována i u pacientů, u kterých měly renální prostaglandiny kompenzační úlohu při udržování renální perfuze. U těchto pacientů může podávání NSAID vyvolat snížení tvorby prostaglandinů závislé na podávané dávce a sekundárně snížení průtoku krve ledvinami, které může vést ke zjevné renální dekompenzaci. Nejvíce jsou touto reakcí ohroženi pacienti s poruchou funkce ledvin, hypovolemií, srdečním selháním, dysfunkcí jater, deplecí solí, pacienti, kteří užívají diuretika a ACE inhibitory nebo antagonisty receptoru angiotensinu-II a starší pacienti. Přerušování léčby NSAID obvykle vede k obnovení stavu před léčbou (viz též níže a body 4.2 a 4.5).

U pacientů užívajících přípravky obsahující kombinaci esomeprazolu a naproxenu byla pozorována akutní tubulointersticiální nefritida (TIN), která se může vyskytnout kdykoli během léčby přípravkem Emoxen Plus (viz bod 4.8). Akutní tubulointersticiální nefritida může progredovat do selhání ledvin.

V případě podezření na TIN je třeba přípravek Emoxen Plus vysadit a neprodleně zahájit vhodnou léčbu.

#### Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin

Velké opatrnosti je třeba při použití přípravku Emoxen Plus u pacientů s poškozenou funkcí ledvin, neboť naproxen a jeho metabolity jsou vylučovány ve velké míře (95 %) močí cestou glomerulární filtrace. U těchto pacientů se doporučuje monitorovat sérový kreatinin a/nebo clearance kreatininu. Podávání přípravku Emoxen Plus pacientům s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Hemodialýza nevede ke snížení plazmatické koncentrace naproxenu v důsledku vysoké vazby naproxenu na bílkoviny.

U některých pacientů, zvláště u pacientů se sníženým průtokem krve ledvinami v důsledku deplece extracelulární tekutiny, cirhózy jater, omezeného příjmu sodíku, městnavého srdečního selhání a již existujícího onemocnění ledvin, má být vyšetřena funkce ledvin před léčbou a v průběhu léčby přípravkem Emoxen Plus. Někteří starší pacienti, u kterých lze předpokládat zhoršenou funkci ledvin, stejně tak jako pacienti léčení diuretiky, ACE inhibitory nebo antagonisty receptoru angiotensinu-II mohou též patřit do této kategorie. U těchto pacientů je třeba zvážit snížení denní dávky, aby se předešlo nadměrnému hromadění metabolitů naproxenu v organismu.

#### Účinky na játra

U pacientů užívajících NSAID mohou být výsledky jednoho nebo více jaterních testů hraničně zvýšené. Jaterní abnormality mohou být spíše výsledkem hypersenzitivity než přímé toxicity. Vzácně byly hlášeny závažné jaterní nežádoucí účinky, včetně žloutenky a fatální fulminantní hepatitidy, jaterní nekrózy a jaterního selhání, některé z nich byly fatální.

#### *Hepatorenální syndrom*

Použití NSAID u pacientů s těžkou cirhózou jater může být spojeno s akutním renálním selháním. Tito pacienti mívají často souběžně koagulopatii spojenou s poruchou syntézy koagulačních faktorů. Antiagregační účinky naproxenu mohou u těchto pacientů dále zvyšovat riziko závažného krvácení.

#### Hematologické účinky

*Naproxen:* Pacienti, kteří mají poruchu koagulace nebo jsou léčeni přípravky, které interferují s hemostázou, mají být pečlivě sledováni, pokud užívají přípravky s obsahem naproxenu. Pacienti s vysokým rizikem krvácení a pacienti na plné antikoagulační léčbě (např. deriváty dikumarolu) mají zvýšené riziko krvácení, pokud současně užívají přípravky s obsahem naproxenu (viz bod 4.5).

Naproxen snižuje agregaci trombocytů a prodlužuje dobu krvácení. Tento účinek je třeba mít na paměti, když je stanovována doba koagulace.

Pokud dojde k aktivnímu a klinicky významnému krvácení z jakékoliv zdroje u pacientů, kteří užívají přípravek Emoxen Plus, je třeba léčbu ukončit.

#### Účinky na oči

*Naproxen:* Doporučuje se provést oční vyšetření, pokud dojde k jakémukoli změně či zhoršení zraku, vzhledem k nežádoucím účinkům na oko prokázaným ve studiích NSAID na zvířatech.

#### Dermatologické účinky

*Naproxen:* V souvislosti s podáváním NSAID byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky, z nichž některé byly život ohrožující nebo fatální, zahrnující exfoliativní dermatitidu, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxickou epidermální nekrolýzu a polékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky

(viz bod 4.8). Těmito reakcemi jsou nejvíce ohroženi pacienti na počátku léčby; ve většině případů se nástup těchto nežádoucích účinků objevuje v průběhu prvního měsíce léčby. Při prvním výskytu kožní vyrážky, slizničních lézí nebo jiných příznacích hypersenzitivity, je třeba léčbu přípravkem Emoxen Plus trvale ukončit.

*Esomeprazol*: S inhibitory protonové pumpy jsou velmi vzácně spojeny případy subakutního kožního lupus erythematosus (SCLE). Pokud se objeví léze, zejména na místech, kde je kůže vystavena slunečním paprskům, a pokud jsou tyto léze doprovázeny bolestí kloubů, pacient má neprodleně vyhledat lékařskou pomoc a lékař má zvážit vysazení přípravku Emoxen Plus. SCLE, který se vyvinul po předchozí léčbě některým inhibitorem protonové pumpy, může zvyšovat riziko SCLE i u jiných inhibitorů protonové pumpy.

#### Anafylaktická (anafylaktoidní) reakce

*Naproxen*: U citlivých pacientů se mohou objevit reakce z přecitlivělosti. Anafylaktická (anafylaktoidní) reakce se může objevit jak u pacientů s předchozí anamnézou hypersenzitivity po podání kyseliny acetylsalicylové, jiných NSAID nebo přípravků s obsahem naproxenu, tak bez této anamnézy. Tyto reakce se mohou objevit i u jedinců s angioedémem, bronchospastickou reaktivitou (např. astma), rinitidou a nosními polypy v anamnéze.

#### Preexistující astma

*Naproxen*: Podávání kyseliny acetylsalicylové pacientům s astmatem citlivým na kyselinu acetylsalicylovou vedlo k těžkému bronchospasmu, který může být fatální. Vzhledem k tomu, že u pacientů s touto formou hypersenzitivity na kyselinu acetylsalicylovou byla hlášena zkřížená reaktivita včetně bronchospasmu mezi kyselinou acetylsalicylovou a jinými NSAID, nelze přípravek Emoxen Plus těmto pacientům podávat (viz bod 4.3) a musí být podáván s opatrností pacientům s anamnézou astmatu.

#### Zánět

*Naproxen*: Antipyretický a antiflogistický účinek naproxenu může snižovat horečku a jiné příznaky probíhajícího zánětu, čímž se snižuje použitelnost těchto příznaků v diagnostice.

#### Ženská fertilita

Podávání přípravku Emoxen Plus, podobně jako jiných léčiv inhibujících cyklooxygenázu/syntézu prostaglandinů, může mít vliv na ženskou fertilitu a jejich podání se nedoporučuje u žen usilujících o početí. U žen, které mají problém otěhotnět, nebo které podstupují vyšetření na plodnost, je třeba zvážit vysazení přípravku Emoxen Plus (viz bod 4.6).

#### Kombinace s jinými léčivými přípravky

Souběžné podávání atazanaviru a inhibitorů protonové pumpy se nedoporučuje (viz bod 4.5). Pokud je takové podání nevyhnutelné, doporučuje se pečlivé klinické sledování (např. počet virů) v kombinaci se zvýšením dávky atazanaviru na 400 mg a 100 mg ritonaviru; dávka esomeprazolu nesmí překročit 20 mg, a proto nelze souběžně s atazanavirem podávat přípravek Emoxen Plus (viz bod 4.3).

Esomeprazol je inhibitorem CYP2C19. Při zahajování nebo ukončování léčby esomeprazolem je třeba uvažovat o potenciální interakci se substráty pro CYP2C19. Byla pozorována interakce mezi omeprazolem a klopidoogrelem (viz bod 4.5). Klinická relevance této interakce je nejistá. Jako preventivní opatření se souběžné podávání esomeprazolu a klopidoogrelu nedoporučuje.

#### Hypomagnesemie

U pacientů léčených inhibitory protonové pumpy (IPP), jako je esomeprazol, byly hlášeny případy závažné hypomagnesemie. Tito pacienti byli léčeni nejméně 3 měsíce, ve většině případů 1 rok. Hypomagnesemie se může projevit závažnými příznaky, jako je únava, tetanie, delirium, křeče, závratě a ventrikulární arytmie. Počáteční příznaky však mohou být nenápadné a mohou být přehlédnuty. U většiny postižených pacientů došlo ke zlepšení stavu poté, co byla léčba inhibitorem protonové pumpy ukončena a zahájena suplementace magnesiem.

U pacientů, u nichž je plánována dlouhodobá léčba nebo kteří mají užívat inhibitor protonové pumpy společně s digoxinem nebo látkami, které mohou působit hypomagnesemií (např. diuretika), je vhodné vyšetřit hladinu magnesia před zahájením léčby a opakovaně v jejím průběhu.

#### Riziko zlomenin

Inhibitory protonové pumpy (IPP), obzvláště pokud jsou podávány ve vysokých dávkách a dlouhodobě (>1 rok), mohou mírně zvyšovat riziko zlomenin kyčelního krčku, zápěstí a obratlů, zejména u starších pacientů a pacientů se známými rizikovými faktory. Podle výsledků observačních studií mohou inhibitory protonové pumpy zvyšovat celkové riziko fraktur o 10-40 %. K tomuto zvýšení mohou částečně přispívat jiné rizikové faktory. Pacienti s rizikem osteoporózy mají být léčeni podle současných klinických doporučení a mají mít zajištěn dostatečný přísun vitamínu D a kalcia.

#### Interference s laboratorními testy

Zvýšená hladina chromograninu A (CgA) může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů. Aby se tomu předešlo, má být léčba přípravkem Emoxen Plus přerušena alespoň 5 dní před měřením CgA (viz bod 5.1). Pokud se hladiny CgA a gastrinu po úvodním měření nevrátí do referenčního rozmezí, je nutné měření zopakovat po 14 dnech od přerušení léčby inhibitorem protonové pumpy.

Přípravek Emoxen Plus obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek Emoxen Plus obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Kontraindikace souběžného podávání (viz bod 4.3)

##### *Antiretrovirální látky*

Omeprazol, racemát D+S omeprazolu (esomeprazol), interaguje s některými antiretroviroty. Klinický význam a mechanismy těchto interakcí nejsou vždy známy. Zvýšené žaludeční pH během léčby omeprazolem může změnit absorpci antiretrovirotik. Jiný možný mechanismus interakce je cestou přes CYP2C19. U některých antiretrovirotik, např. atazanaviru a nelfinaviru, byly hlášeny snížené sérové koncentrace, když byly podávány současně s omeprazolem. Současné podávání omeprazolu (40 mg denně) a atazanaviru 300 mg/ritonaviru 100 mg zdravým dobrovolníkům vedlo k podstatnému snížení expozice atazanaviru (snížení AUC,  $c_{max}$  a  $c_{min}$  o přibližně 75 %). Zvýšení dávky atazanaviru na 400 mg nevedlo ke kompenzaci účinku omeprazolu na expozici atazanaviru. Souběžné podávání omeprazolu (40 mg denně) snížilo průměrnou hodnotu AUC,  $c_{max}$  a  $c_{min}$  nelfinaviru o 36-39 % a průměrnou hodnotu AUC,  $c_{max}$  a  $c_{min}$  farmakologicky aktivního metabolitu M8 o 75-92 %.

U jiných antiretrovirotik, např. saquinaviru, byly hlášeny zvýšené sérové koncentrace. Existují také některá antiretrovirotika, u kterých nedochází ke změnám sérových koncentrací, pokud jsou podávána současně s omeprazolem.

S přípravkem Emoxen Plus a atazanavirem nebyla provedena žádná interakční studie. Nicméně vzhledem k podobným farmakodynamickým a farmakokinetickým vlastnostem omeprazolu a esomeprazolu se souběžné podávání atazanaviru a nelfinaviru s esomeprazolem nedoporučuje a souběžné podávání přípravku Emoxen Plus je kontraindikováno (viz bod 4.3).

#### Současné podávání s opatrností

##### *Jiná analgetika včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2*

Souběžné podávání dvou a více NSAID je třeba vyloučit, neboť může dojít ke zvýšení rizika rozvoje nežádoucích účinků, zvláště gastrointestinálních vředů a krvácení. Souběžné podávání přípravku Emoxen Plus a jiných NSAID, kromě nízkodávkované kyseliny acetylsalicylové ( $\leq 325$  mg/den), se nedoporučuje (viz bod 4.4).

### *Kyselina acetylsalicylová*

Přípravek Emoxen Plus lze podávat současně s nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové ( $\leq 325$  mg/den). Pacienti, kteří v průběhu klinického hodnocení užívali přípravek Emoxen Plus v kombinaci s nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové neměli zvýšený výskyt žaludečních vředů ve srovnání s pacienty, kteří užívali pouze přípravek Emoxen Plus (viz bod 5.1). Souběžné užívání kyseliny acetylsalicylové a přípravku Emoxen Plus přesto může zvyšovat riziko závažných nežádoucích účinků (viz body 4.4 a 4.8).

Klinické farmakodynamické údaje svědčí o tom, že souběžné užívání naproxenu a nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové nepřetržitě více než 1 den může narušit inhibici trombocytů kyselinou acetylsalicylovou. Tento účinek může přetrvávat až několik dní po ukončení léčby naproxenem. Klinická závažnost této interakce není známa.

### *Takrolimus*

Podobně jako u jiných NSAID, existuje potenciální riziko nefrotoxicity, pokud jsou NSAID podávána s takrolimem.

Bylo hlášeno, že souběžné podávání esomeprazolu zvyšuje sérové hladiny takrolimu. Během léčby přípravkem Emoxen plus má být provedeno posílené monitorování koncentrace takrolimu, stejně jako funkce ledvin (clearance kreatininu) a v případě potřeby upraveno dávkování takrolimu.

### *Cyklosporin*

Podobně jako u jiných NSAID je třeba opatrnosti, pokud je souběžně podáván cyklosporin, kvůli zvýšenému riziku nefrotoxicity.

### *Diuretika*

Klinické studie, stejně jako poregistrační sledování, prokázaly, že NSAID mohou u některých pacientů snižovat natriuretický účinek furosemidu a thiazidů. Tato odpověď je důsledkem inhibice syntézy prostaglandinů v ledvinách. V průběhu souběžné léčby s NSAID mají být pacienti pečlivě sledováni s ohledem na selhání ledvin a též s ohledem na zajištění účinnosti diuretik (viz bod 4.4).

### *Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRIs)*

Souběžné podávání NSAID, včetně selektivních inhibitorů COX-2, a SSRIs zvyšuje riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).

### *Kortikosteroidy*

Pokud jsou kortikosteroidy kombinovány s NSAID, včetně selektivních inhibitorů COX-2, existuje zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení. Je třeba opatrnosti, pokud jsou NSAID podávána souběžně s kortikosteroidy (viz bod 4.4).

### *ACE inhibitory*

Podle hlášení lze předpokládat, že NSAID mohou snižovat antihypertenzní účinek ACE inhibitorů a antagonistů receptoru angiotensinu-II. NSAID mohou také zvyšovat riziko poruchy funkce ledvin spojené s podáváním ACE inhibitorů a antagonistů receptoru angiotensinu-II. Kombinace NSAID s ACE inhibitory a antagonisty receptoru angiotensinu-II má být podávána velmi opatrně u starších pacientů, pacientů s deplecí objemu nebo s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

### *Digoxin*

NSAID mohou zvyšovat plazmatické koncentrace srdečních glykosidů, pokud jsou podávána souběžně s těmito glykosidy, např. digoxinem.

### *Lithium*

NSAID zvyšují plazmatické koncentrace lithia a snižují renální clearance lithia. Tyto účinky jsou důsledkem inhibice syntézy prostaglandinů v ledvinách vyvolané NSAID. Pokud se současně podávají NSAID a lithium, je třeba pacienty pečlivě sledovat, zda se u nich neprojeví známky toxicity lithia.



### *Methotrexát*

Při souběžném podávání s inhibitory protonové pumpy byly u některých pacientů hlášeny zvýšené hladiny methotrexátu. U NSAID bylo hlášeno snížení tubulární sekrece methotrexátu na zvířecím modelu. To může naznačovat, že jak esomeprazol, tak naproxen mohou zvýšit toxicitu methotrexátu. Klinický význam bude pravděpodobně větší u pacientů užívajících vysoké dávky methotrexátu a u pacientů s poruchou funkce ledvin. Při současném podávání přípravku Emoxen Plus s methotrexátem je třeba opatrnosti. Při podávání vysokých dávek methotrexátu se doporučuje dočasné vysazení přípravku Emoxen Plus.

### *Deriváty sulfonylurey, hydantoiny*

Naproxen je ve velké míře vázán na plazmatický albumin; lze tedy teoreticky předpokládat interakce s jinými léčivy, která se váží na albumin např. deriváty sulfonylurey a hydantoiny. Pacienti, kteří souběžně užívají naproxen a hydantoiny, sulfonamidy nebo deriváty sulfonylurey mají být pečlivě sledováni a pokud je třeba, dávka má být upravena.

### *Klopidogrel*

Výsledky studií u zdravých jedinců prokázaly farmakokinetickou (FK)/farmakodynamickou (FD) interakci mezi klopidogrelem (300 mg vstupní dávka/75 mg denní udržovací dávka) a esomeprazolem (40 mg p.o. denně), což mělo za následek sníženou expozici aktivnímu metabolitu klopidogrelu v průměru o 40 %, což vedlo ke snížení maximální inhibice (ADP indukované) agregace krevních destiček v průměru o 14 %.

Ve studii na zdravých dobrovolnících byla expozice aktivního metabolitu klopidogrelu snížena téměř o 40 %, když byla s klopidogrelem podávána fixní kombinace esomeprazolu 20 mg a kyseliny acetylsalicylové 81 mg ve srovnání se samotným klopidogrelem. Avšak maximální úroveň inhibice (ADP indukované) agregace krevních destiček u těchto subjektů byly stejné v obou skupinách.

Klinické studie interakcí mezi klopidogrelem a fixní kombinací dávek naproxenu a esomeprazolu (přípravek Emoxen Plus) nebyly provedeny.

Z observačních i klinických studií byly hlášeny nekonzistentní údaje o klinických důsledcích FK/FD interakce esomeprazolu ve smyslu závažných kardiovaskulárních příhod. Jako preventivní opatření je třeba zabránit současnému užívání přípravku Emoxen Plus a klopidogrelu (viz bod 4.4).

### *Antikoagulancia a inhibitory agregace trombocytů*

NSAID mohou zvyšovat účinnost perorálních antikoagulancií (např. warfarin, dikumarol), heparinů a inhibitorů agregace trombocytů (viz bod 4.4).

Souběžné podávání 40 mg esomeprazolu pacientům léčeným warfarinem ukázalo, že koagulační časy byly stále v mezích normy, byť došlo k mírnému zvýšení minimální plazmatické koncentrace méně účinného R-izomeru warfarinu. V poregistračním období však byly hlášeny klinicky významné případy zvýšení hodnot INR při souběžném užívání s warfarinem. Doporučuje se pečlivé sledování při zahajování a ukončování léčby warfarinem nebo jinými kumarinovými deriváty.

### *Blokátory beta receptorů*

Naproxen a jiné NSAID mohou snižovat antihypertenzní účinek propranololu a jiných beta blokátorů.

### *Probenecid*

Souběžné podávání probenecidu zvyšuje plazmatické koncentrace naproxenu a významně prodlužuje jeho plazmatický poločas.

### *Léčiva s absorpcí závislou na žaludečním pH*

Snížená žaludeční acidita v průběhu léčby esomeprazolem a jinými inhibitory protonové pumpy může zvyšovat nebo snižovat absorpci léčiv, pokud mechanismus absorpce závisí na pH. Stejně jako u jiných inhibitorů kyselý žaludeční sekrece, může být absorpce ketokonazolu, itraconazolu, posakonazolu a erlotinibu snížena, zatímco absorpce léčiv jako je digoxin se může

v průběhu léčby esomeprazolem zvyšovat. Je třeba se vyhnout souběžnému podávání s posakonazolem a erlotinibem. Souběžné podávání omeprazolu (20 mg denně) a digoxinu zdravým dobrovolníkům zvyšovalo biologickou dostupnost digoxinu o 10 % (až o 30 % u dvou z deseti jedinců).

#### Další informace týkající se interakcí léčiv

Při klinickém hodnocení nebyla zjištěna klinicky relevantní interakce při souběžném podávání naproxenu (neselektivní NSAID) nebo rofekoxibu (COX-2 selektivní NSAID) a esomeprazolu.

Souběžné podávání cholestyraminu může zpožďovat absorpci naproxenu, podobně jako i jiných NSAID.

Souběžné podávání 40 mg esomeprazolu zdravým dobrovolníkům mělo za následek 32% zvýšení plochy pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase (AUC) a 31% prodloužení eliminačního poločasu ( $t_{1/2}$ ), ale nevýznamné zvýšení maximální plazmatické koncentrace cisapridu. Mírně prodloužený QTc interval pozorovaný po podání samotného cisapridu nebyl dále prodloužen při současném podání cisapridu a esomeprazolu (viz též body 4.4).

Bylo prokázáno, že esomeprazol nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku amoxicilinu a chinidinu.

Esomeprazol inhibuje CYP2C19, hlavní enzym v metabolismu esomeprazolu. Esomeprazol je též metabolizován CYP3A4. Ve vztahu k těmto enzymům byla učiněna následující pozorování:

- Souběžné podávání 30 mg esomeprazolu vedlo k 45% snížení clearance diazepam, substrátu pro CYP2C19. Tato interakce je pravděpodobně klinicky irelevantní.
- Souběžné podávání 40 mg esomeprazolu vedlo ke zvýšení minimální plazmatické koncentrace fenytoinu o 13 % u pacientů s epilepsií.
- Souběžné podávání esomeprazolu a kombinovaného inhibitoru CYP2C19 a CYP3A4, např. vorikonazolu, může vést až ke zdvojnásobení expozice esomeprazolu.
- Souběžné podávání esomeprazolu a inhibitoru CYP3A4, klarithromycinu (500 mg dvakrát denně), vedlo ke zdvojnásobení expozice (AUC) esomeprazolu.

Úprava dávky esomeprazolu není nutná v žádném z těchto případů.

Léčiva známá jako induktory CYP2C19 nebo CYP3A4 nebo oba typy (např. rifampicin a třezalka tečkovaná) mohou snižovat sérové koncentrace esomeprazolu tím, že zvyšují metabolismus esomeprazolu.

Omeprazol i esomeprazol jsou inhibitory CYP2C19. Omeprazol podávaný v dávce 40 mg ve zkřížené studii zdravým dobrovolníkům zvyšoval  $C_{max}$  a AUC cilostazolu o 18 %, resp. 26 % a u jednoho z metabolitů o 29 %, resp. 69 %.

Údaje získané na zvířecích modelech indikují, že NSAID mohou zvyšovat riziko křečí spojené s chinolonovými antibiotiky. Pacienti užívající chinolonová antibiotika mohou mít zvýšené riziko vzniku křečí.

#### Interakce léčivo/laboratorní vyšetření

Naproxen může snižovat agregaci krevních destiček a prodlužovat dobu krvácení. Tento účinek je třeba mít na paměti, když se stanovují doby krvácení.

Podávání naproxenu může vést ke zvýšení hodnot 17-ketogenních steroidů v moči vzhledem k interakci mezi léčivem a/nebo jeho metabolity a m-dinitrobenzenem, který se používá k tomuto stanovení. Doporučuje se přerušit léčbu naproxenem 72 hodin před provedením funkčního testu nadledvinek, pokud se použije Porter-Silber test, byť se zdá, že měření 17-hydroxykortikosteroidů (Porter-Silber test) není uměle ovlivněno.

Naproxen může interferovat s některými vyšetřeními moči prováděnými za použití kyseliny

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

#### *Naproxen:*

Inhibice syntézy prostaglandinů může negativně ovlivnit těhotenství a/nebo fetální/embryonální vývoj. Údaje z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratů a kardiálních malformací a gastroschízy při použití inhibitorů syntézy prostaglandinů v časných fázích těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací se zvýšilo z méně než 1 % na přibližně 1,5 %. Předpokládá se, že riziko se zvyšuje s dávkou a trváním léčby. Podávání inhibitorů syntézy prostaglandinů zvířatům bylo spojeno se zvýšením preimplantačních a postimplantačních ztrát a se zvýšenou fetální/embryonální letalitou. Navíc byla hlášena zvýšená incidence různých malformací, včetně kardiovaskulárních, pokud byl inhibitor syntézy prostaglandinů podáván zvířatům v období organogeneze (viz bod 5.3).

U žen, které se snaží otěhotnět nebo v průběhu prvního a druhého trimestru těhotenství nemá být přípravek Emoxen Plus podáván, pokud potenciální přínos pro pacientku nepřeváží potenciální riziko pro plod.

Od 20. týdne těhotenství může užívání přípravku Emoxen Plus způsobit oligohydramnion v důsledku poruchy funkce ledvin plodu. Ta se může objevit krátce po zahájení léčby a po jejím ukončení tento stav obvykle odezní. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstrikce ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla.

Pokud je přípravek Emoxen Plus podáván ženám, které se snaží otěhotnět, nebo v průběhu prvního a druhého trimestru těhotenství, musí být dávka co nejnížší a doba léčby co nejkratší.

Při podávání přípravku Emoxen Plus dobu několika dnů od 20. gestačního týdne je třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnie a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnie nebo konstrikce ductus arteriosus má být podávání přípravku Emoxen Plus ukončeno.

Během třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinu vystavit

- plod:
  - kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstrikce/uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze);
  - renální dysfunkci.
- matku a novorozence na konci těhotenství:
  - možnému prodloužení doby krvácivosti, antiagregačnímu účinku na trombocyty, který se může objevit i při velmi nízkých dávkách;
  - inhibici děložních kontrakcí vedoucí k oddálenému nebo prodlouženému porodu.

Proto je přípravek Emoxen Plus během třetího trimestru těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

#### *Esomeprazol:*

Údaje o užívání esomeprazolu těhotnými ženami jsou omezené. U racemické směsi omeprazolu, údaje z většího počtu těhotenství získané z epidemiologických studií nenaznačují žádné malformační či fetotoxické účinky. Studie s esomeprazolem provedené na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na embryonální/fetální vývoj. Studie s racemickou směsí provedené na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, porod ani postnatální vývoj.

### Kojení

Naproxen se vylučuje v malém množství do mateřského mléka u lidí. Není známo, zda se esomeprazol vylučuje do mateřského mléka u lidí. Publikované kazuistické sdělení s racemickou směsí (omeprazol) ukazuje, že se malá množství vylučují do lidského mateřského mléka (dávka přepočtená na tělesnou

hmotnost < 7 %). Přípravek Emoxen Plus se nemá podávat v průběhu kojení.

#### Fertilita

Použití NSAID včetně naproxenu může ovlivňovat ženskou fertilitu. Použití přípravku Emoxen Plus se nedoporučuje, pokud chce žena otěhotnět (viz bod 4.4).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Emoxen Plus má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, vzhledem k tomu že některé nežádoucí účinky (např. závratě) hlášené po použití přípravku Emoxen Plus, mohou snižovat schopnost reakce.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Esomeprazol s okamžitým uvolňováním byl přidán do složení tablety s cílem snížit výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků naproxenu. Bylo prokázáno, že naproxen/esomeprazol významně snižuje výskyt žaludečních vředů a nežádoucích příhod horní části gastrointestinálního traktu spojených s podáváním NSAID ve srovnání se samotným naproxenem (viz bod 5.1).

V celé studované populaci (n=1157) nebyla u přípravku obsahujícího naproxen/esomeprazol zjištěna žádná nová bezpečnostní rizika ve srovnání s dobře definovanými bezpečnostními profily jednotlivých léčivých látek naproxenu a esomeprazolu.

#### Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle frekvence a tříd orgánových systémů. Kategorie frekvencí jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

#### **Emoxen Plus**

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v průběhu klinického hodnocení přípravku obsahujícího naproxen/esomeprazol.

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>
<b>Infekce a infestace</b>			infekce	divertikulitida
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>				eosinofilie, leukopenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>				hypersenzitivní reakce
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>			poruchy chuti k jídlu	retence tekutin, hyperkalemie, hyperurikemie
<b>Psychiatrické poruchy</b>			úzkost, deprese, nespavost	zmatenost, abnormální sny
<b>Poruchy nervového systému</b>		závrat', bolest hlavy, poruchy chuti	parestezie, synkopa	somnolence, třes
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			tinnitus, vertigo	
<b>Srdeční poruchy</b>			arytmie, palpitace	infarkt myokardu, tachykardie

<b>Cévní poruchy</b>		hypertenze		
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>			astma, bronchospasmus, dyspnoe	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	dyspepsie	bolest břicha, zácpa, průjem, ezofagitida, flatulence, žaludeční/duodenální vředy*, gastritida, nauzea, zvracení	sucho v ústech, říhání, gastrointestinální krvácení, stomatitida	glositida, hemateméza, krvácení z konečníku
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		kožní vyrážka	dermatitida, hyperhidróza, pruritus, kopřivka	alopecie, ekchymóza
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		artralgie	myalgie	
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>				proteinurie, renální selhání
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>				porucha menstruace
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace disorders</b>		edém	astenie, únava, pyrexie	
<b>Vyšetření</b>			abnormální funkční jaterní testy, zvýšený sérový kreatinin	

\* zjištěné v průběhu plánované rutinní endoskopie

### ***Naproxen***

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů užívajících naproxen během klinického hodnocení a v poregistračním období.

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté/Vzácné</b>	<b>Není známo</b>
<b>Infekce a infestace</b>	divertikulitida	aseptická meningitida, infekce, sepse	
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>		agranulocytóza, aplastická anemie, eosinofilie, granulocytopenie, hemolytická anemie, leukopenie, lymphadenopatie, pancytopenie, trombocytopenie	
<b>Poruchy imunitního systému</b>		anafylaktické reakce, anafylaktoidní reakce, hypersenzitivní reakce	
<b>Poruchy metabolismu a</b>		poruchy chuti k jídlu, retence	

<b>výživy</b>		tekutin, hyperglykémie, hyperkalemie, hyperurikemie, hypoglykemie, změny tělesné hmotnosti	
<b>Psychiatrické poruchy</b>	deprese, insomnie	agitovanost, úzkost, zmatenost, abnormální sny, halucinace, nervozita	
<b>Poruchy nervového systému</b>	závrať, ospalost, bolest hlavy, pocit točící se hlavy, vertigo	kognitivní dysfunkce, kóma, křeče, neschopnost koncentrace, optická neuritida, parestezie, synkopa, třes	
<b>Poruchy oka</b>	poruchy vidění	rozmazané vidění, konjunktivitida, zkalení rohovky, edém papily, papilitida	
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	tinnitus, poruchy sluchu	poruchy sluchu	
<b>Srdeční poruchy</b>	palpitace	arytmie, městnavé srdeční selhání, infarkt myokardu, tachykardie	
<b>Cévní poruchy</b>		hypertenze, hypotenze, vaskulitida	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	dyspnoe	astma, bronchospasmus, eosinofilní pneumonitida, pneumonie, edém plic, respirační deprese	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	dyspepsie, bolest břicha, nauzea, zvracení, průjem, zácpa, pálení žáhy, peptické vředy, stomatitida	sucho v ústech, ezofagitida, žaludeční vředy, gastritida, glositida, říhání, flatulence, žaludeční/duodenální vředy, gastrointestinální krvácení a/nebo perforace, meléna, hematemeza, pankreatitida, kolitida, exacerbace zánětlivé choroby střeva (ulcerózní kolitida, Crohnova nemoc), nepeptické gastrointestinální ulcerace, krvácení z konečníku, ulcerózní stomatitida	

<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>		cholestáza, zánět jater, ikterus, selhání jater	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	pruritus, ekchymóza, purpura, kožní vyrážka	alopecie, exantém, kopřivka, bulózní reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), erythema multiforme, erythema nodosum, fixní lékový exantém, lichen planus, systémový lupus erythematodes, fotosenzitivní dermatitida, fotosenzitivní reakce včetně vzácných případů připomínajících pozdní kožní porfyrii (pseudoporfyrie), exfoliativní dermatitida, angioneurotický edém, pustulární reakce	Poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4)
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		svalová slabost, myalgie	
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		glomerulární nefritida, hematurie, tubulointersticiální nefritida (s možnou progresí do selhání ledvin), nefrotický syndrom, oligurie/polyurie, proteinurie, renální selhání, renální papilární nekróza, tubulární nekróza	
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>		neplodnost, porucha menstruace	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	únava, edémy, pocení, žízeň	astenie, malátnost, pyrexie	
<b>Vyšetření</b>		abnormální funkční jaterní testy, zvýšený sérový kreatinin	

**Esomeprazol:**

Následující nežádoucí účinky byly zjištěny nebo na ně bylo vyjádřeno podezření v průběhu klinického hodnocení s enterosolventním esomeprazolem a/nebo v poregistračním období.

Žádný nežádoucí účinek není závislý na dávce.

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Velmi vzácné</b>	<b>Není známo</b>
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>			leukopenie, trombocytopenie	agranulocytóza, pancytopenie	
<b>Poruchy imunitního systému</b>			hypersenzitivní reakce, např. horečka, angioedém a anafylaktická reakce/šok		
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		periferní edémy	hyponatremie		hypomagnesemie; závažná hypomagnesemie může vyústit v hypokalcemií. Hypomagnesemie může být také spojena s hypokalemií.
<b>Psychiatrické poruchy</b>			insomnie	agitovanost, zmatenost, deprese	agrese, halucinace
<b>Poruchy nervového systému</b>	bolest hlavy	závrať, parestezie, somnolence	narušení chuti		
<b>Poruchy oka</b>			rozmazané vidění		
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		vertigo			
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>			bronchospasmus		
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	bolest břicha, průjem, flatulence, nauzea/zvracení, zácpa, polyp žlázy fundu žaludku (benigní)	sucho v ústech	stomatitida, gastrointestinální kandidóza	mikroskopická kolitida	
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>		zvýšené jaterní enzymy	hepatitida s projevy ikteru nebo bez nich	jaterní selhání, encefalopatie u pacientů s	



				onemocněním jater v anamnéze	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		dermatitida, pruritus, utrikárie, vyrážka	alopecie, fotosenzitivita	erythema multiforme, Stevensův- Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (TEN), poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)	subakutní kožní lupus erythematodes (viz bod 4.4)
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		fraktury kyčle, zápěstí nebo páteře (viz. bod 4.4)	artralgie, myalgie	svalová slabost	
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>				tubulointersticiá lní nefritida (s možnou progresí do selhání ledvin)	
<b>Poruchy reprodukčníh o systému a prsu</b>				gynekomastie	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>			malátnost, zvýšené pocení		

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Naproxen

Klinické studie a epidemiologická data poukazují na to, že podávání koxibů a některých NSAID (zvláště ve vysokých dávkách a při dlouhodobé léčbě) může být spojeno s mírně zvýšeným rizikem arteriálních trombotických příhod (např. infarktem myokardu nebo iktem). Ačkoliv data předpokládají, že použití naproxenu (1000 mg denně) může být spojeno s nižším rizikem, určité riziko vyloučit nelze (viz bod 4.4).

V souvislosti s léčbou NSAID byly hlášeny edém, hypertenze a srdeční selhání.

Nejčastěji pozorovanými jsou gastrointestinální nežádoucími účinky.

Mohou se objevit peptické vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení, někdy fatální, zvláště u starších lidí (viz bod 4.4). Po podání byly hlášeny nauzea, zvracení, průjem, plynatost, zácpa, dyspepsie, bolest břicha, meléna, hematemeza, ulcerózní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnovy nemoci (viz bod 4.4 - Zvláštní upozornění a opatření pro použití). Méně často byla pozorována gastritida.

Přípravek Emoxen Plus byl vyvinut s esomeprazolem s cílem snížit výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků naproxenu. Bylo prokázáno, že ve srovnání se samotným naproxenem významně snižuje výskyt žaludečních a/nebo duodenálních vředů a nežádoucích účinků NSAID v horní části gastrointestinálního traktu.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Nejsou žádná klinická data o předávkování přípravkem Emoxen Plus.

Jakékoliv projevy předávkování přípravkem Emoxen Plus lze primárně odvodit od účinků při předávkování naproxenem.

#### Příznaky

*Ve vztahu k předávkování naproxenu*

Významné předávkování naproxenem lze charakterizovat letargií, závratěmi, ospalostí, bolestí v epigastriu, žaludečním dyskomfortem, pálením žáhy, trávicími obtížemi, nauzeou, přechodnou alterací funkce jater, hypoprotrombinemií, renální dysfunkcí, metabolickou acidózou, apnoe, dezorientací nebo zvracením.

Může se objevit gastrointestinální krvácení. Vzácně se může objevit hypertenze, akutní selhání ledvin, útlum dechu a kóma. Po podání terapeutických dávek NSAID byly hlášeny anafylaktoidní reakce a mohou se objevit i po předávkování. U několika pacientů byly zaznamenány křeče, ale není zřejmé, zda měly vztah k léčivu. Není známo, jakou dávku naproxenu lze považovat za život ohrožující.

*Ve vztahu k předávkování esomeprazolu*

Příznaky vztahující se k úmyslnému předávkování esomeprazolem (omezená zkušenost s dávkami do 240 mg/den) jsou přechodné. Jednotlivé dávky do 80 mg esomeprazolu neměly žádné následky.

#### Léčba předávkování

*Ve vztahu k naproxenu*

Pacienti předávkování NSAID mají být léčeni symptomaticky a podpůrně, především s ohledem na gastrointestinální účinky a poškození ledvin. Neexistuje specifické antidotum.

Hemodialýza nevede ke snížení plazmatické koncentrace naproxenu vzhledem k vysoké vazbě naproxenu na plazmatické bílkoviny. U pacientů přijatých do 4 hodin po požití léčiva s doprovodnými symptomy anebo při značném předávkování, může být doporučeno vyvolat zvracení a/nebo podat aktivní uhlí (60 až 100 g u dospělých, 1 až 3 g/kg u dětí) a/nebo podat osmotické projímadlo. Forsírovaná diuréza, alkalizace moči nebo hemoperfúze nejsou pravděpodobně účinné vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické bílkoviny.

*Ve vztahu k esomeprazolu*

Není známo žádné specifické antidotum. Esomeprazol je extenzivně vázán na plazmatické bílkoviny a nelze ho tedy snadno dialyzovat. Podobně jako při jakémkoliv předávkování se doporučuje symptomatická a všeobecná podpůrná léčba.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: naproxen a esomeprazol

ATC kód: M01AE52

#### Mechanismus účinku

Přípravek Emoxen Plus byl vyvinut jako tableta se sekvenčním uvolňováním, která kombinuje vrstvu s okamžitým uvolňováním hořčnaté soli esomeprazolu a jádro tablety obsahující naproxen s enterosolventním potahem a zpožděným uvolňováním. Výsledkem je, že se esomeprazol uvolňuje v žaludku dříve, než se začne naproxen rozpouštět v tenkém střevě. Enterosolventní úprava brání uvolňování naproxenu při hodnotách pH nižších než 5 a tím poskytuje ochranu žaludeční sliznici před lokálním toxickým účinkem naproxenu.

Vzhledem ke zpožděnému uvolňování naproxenu, není přípravek Emoxen Plus určen k léčbě akutní bolesti a nebyl v této souvislosti ani studován.

Naproxen je NSAID s analgetickými a antipyretickými vlastnostmi. Mechanismus účinku naproxenu vázaný na aniontovou formu naproxenu, podobně jako u jiných NSAID, není zcela znám, ale může souviset s inhibicí prostaglandin syntetázy.

Esomeprazol je S-enantiomer omeprazolu a snižuje sekreci žaludeční kyseliny specifickým cíleným mechanismem účinku. Esomeprazol je slabou zásadou, je koncentrován a přeměňován na aktivní formu v silně kyselém prostředí sekrečních kanálků parietálních buněk, kde inhibuje H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPázu – protonovou pumpu a inhibuje jak bazální, tak stimulovanou sekreci žaludeční kyseliny.

#### Farmakodynamické účinky

##### *Účinek na sekreci žaludeční kyseliny*

Optimálního účinku (udržování vysoké hodnoty žaludečního pH) bylo dosaženo s přípravkem obsahujícím naproxen/esomeprazol s 20 mg esomeprazolu. Po 9 dnech podávání přípravku obsahujícího naproxen/esomeprazol dvakrát denně bylo u zdravých dobrovolníků udržováno žaludeční pH vyšší než 4 v průměru po dobu 17,1 hodin (SD 3,1). Odpovídající hodnota pro NEXIUM 20 mg byla 13,6 hodin (SD 2,4).

##### *Další účinky vztahující se k inhibici sekrece žaludeční kyseliny*

V průběhu léčby antisekrečními látkami se zvyšují koncentrace sérového gastrinu jako reakce na sníženou sekreci žaludeční kyseliny. Zvyšuje se také chromogranin A (CgA) v důsledku snížené žaludeční acidity. Zvýšená hladina CgA může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních nádorů. Dostupné publikované důkazy naznačují, že inhibitory protonové pumpy mají být vysazeny mezi 5 dny a 2 týdny před měřením CgA. To umožňuje, aby se hladiny CgA, které by mohly být falešně zvýšené po léčbě IPP, vrátily do referenčního rozmezí.

Zvýšený počet enterochromafinních buněk (ECL) může souviset se zvýšenou koncentrací gastrinu v séru a byl pozorován u některých pacientů dlouhodobě léčených esomeprazolem. Tato zjištění nejsou považována za klinicky významná.

V průběhu dlouhodobé léčby antisekrečními látkami byl v poněkud vyšší frekvenci hlášen výskyt žaludečních žlázových cyst. Tyto změny jsou fyziologickým důsledkem významné inhibice sekrece žaludeční kyseliny, jsou benigní a zdají se být reverzibilní.

Snížená žaludeční acidita z různých příčin včetně působení inhibitorů protonové pumpy vede ke zvýšení počtu bakterií, které jsou normálně přítomny v gastrointestinálním traktu. Léčba inhibitory protonové pumpy může vést k mírně zvýšenému riziku gastrointestinálních infekcí např. rody *Salmonella* a *Campylobacter* a u hospitalizovaných pacientů případně i *Clostridium difficile*.

## Klinická účinnost a bezpečnost

Ve všech klinických studiích byl naproxen/esomeprazol podáván 491 pacientům po dobu 6 měsíců a 135 pacientům po dobu 12 měsíců. Ve dvou randomizovaných dvojité slepých klinických studiích s aktivní kontrolou bylo prokázáno, že naproxen/esomeprazol podávaný v dávce 500 mg/20 mg dvakrát denně významně snižuje výskyt žaludečních vředů ve srovnání s enterosolventním naproxenem (bez esomeprazolu nebo jiného inhibitoru protonové pumpy) v dávce 500 mg dvakrát denně v průběhu 6 měsíců. Pacienti byli riziková z pohledu vývoje vředů v souvislosti s podáváním NSAID kvůli pokročilému věku nebo anamnéze žaludečních nebo duodenálních vředů. Pacienti pozitivní při vyšetření H. pylori nebyli do těchto studií zařazeni.

Výskyt žaludečních vředů u kombinace naproxen/esomeprazol byl 5,6 % a u enterosolventního naproxenu 23,7 % (6měsíční údaje ze 2 endoskopických studií). Naproxen/esomeprazol též významně snížil výskyt duodenálních vředů ve srovnání s enterosolventním naproxenem (0,7 % vs. 5,4 %) (6měsíční údaje ze 2 endoskopických studií).

Naproxen/esomeprazol v těchto studiích též významně snížil výskyt předem specifikovaných na podávání NSAID závislých nežádoucích účinků horní části gastrointestinálního traktu ve srovnání s enterosolventním naproxenem (53,3 % vs. 70,4 % (celková data)).

Ve studiích s kombinací naproxen/esomeprazol byli zařazeni pouze pacienti s rizikem vývoje gastroduodenálních vředů závislých na podávání NSAID, tj. > 50 let nebo s anamnézou nekomplikovaných vředů; zařazeni byli též pacienti souběžně užívající nízkodávkovanou kyselinu acetylsalicylovou (LDA). Analýza v podskupinách potvrdila stejný trend jako v celkové studované populaci s ohledem na účinnost prevence GI vředů kombinací naproxen/esomeprazol. U pacientů užívajících LDA byl výskyt gastroduodenálních vředů 4,0 % (95% CI 1,1-10,0 %) ve skupině užívající kombinaci naproxen/esomeprazol (n=99) vs. 32,4 % (95% CI 23,4-42,3 %) ve skupině se samotným enterosolventním naproxenem (n=102). U pacientů ≥ 60 let byl výskyt gastroduodenálních vředů 3,3 % (95% CI 1,3-6,7 %) vs. 30,1 % (95% CI 24,0-36,9 %) ve skupině užívající kombinaci naproxen/esomeprazol (n=212), resp. samotný enterosolventní naproxen (n=209).

Ve dvou klinických studiích byl výskyt dyskomfortu lokalizovaného v horní části břicha u kombinace naproxen/esomeprazol nižší ve srovnání s enterosolventním naproxenem, jak bylo potvrzeno měřením dyspeptických symptomů po dobu 6 měsíců. Významně nižší podíl pacientů užívajících kombinaci naproxen/esomeprazol přerušil předčasně léčbu v důsledku nežádoucích účinků ve srovnání s pacienty užívajícími samotný enterosolventní naproxen (7,9 % vs. 12,5 %); 4,0 %, resp. 12,0 % přerušeni léčby bylo v důsledku nežádoucích účinků v horní části gastrointestinálního traktu, včetně duodenálních vředů.

Ve dvou 12týdenních studiích vykazoval naproxen/esomeprazol (500 mg/20 mg podáváno dvakrát denně) u pacientů s osteoartrózou kolene podobné zlepšení bolesti a funkce, doby do nástupu úlevy od bolesti a vysazení z důvodu nežádoucích účinků jako u celecoxibu 200 mg jednou denně.

## Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s kombinací naproxen/esomeprazol.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

#### *Naproxen*

Po aplikaci jednorázové dávky je maximální plazmatické koncentrace dosaženo po 3 až 5 hodinách, avšak příjem potravy má za následek další zpoždění až na 8 nebo více hodin. V ustáleném stavu po podávání přípravku Emoxen Plus dvakrát denně je maximálních plazmatických koncentrací naproxenu dosaženo během průměrné doby 3 hodin po ranní i večerní dávce.

Bioekvivalence mezi přípravkem Emoxen Plus a enterosolventním naproxenem byla prokázána na základě jak plochy pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase (AUC), tak maximální plazmatické koncentrace (C<sub>max</sub>) naproxenu.

Naproxen se absorbuje z gastrointestinálního traktu rychle a úplně a jeho biologická dostupnost *in vivo* je 95 %.

Ustálených koncentrací naproxenu je dosaženo v průběhu 4 až 5 dnů.

#### *Esomeprazol*

Po podání přípravku Emoxen Plus dvakrát denně se esomeprazol rychle absorbuje a maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo za 0,5-0,75 hodiny (medián) po podání ranní i večerní dávky i při podání první den a po dosažení ustáleného stavu. Po opakovaném dávkování přípravku Emoxen Plus byla C<sub>max</sub> 2-3krát vyšší a AUC 4-5krát vyšší ve srovnání s prvním dnem podávání. Je to pravděpodobně způsobeno částečně jednak vyšší absorpcí esomeprazolu v důsledku jeho farmakodynamického účinku zvyšování žaludečního pH, což vede k nižší degradaci esomeprazolu v kyselém prostředí žaludku. K vyšším plazmatickým koncentracím v ustáleném stavu může přispívat též snížení metabolismu prvním průchodem játry a snížení clearance esomeprazolu po opakovaném podání (viz Linearita/Nelinearita).

I když je rozmezí hodnot AUC v ustáleném stavu srovnatelné pro přípravek NEXIUM 20 mg jednou denně a přípravek Emoxen Plus dvakrát denně: 292,0-2279,0 ng/ml, resp. 189,0-2931,0 ng/ml, průměrná expozice je o 60 % vyšší pro přípravek Emoxen Plus (CI: 1,28-1,93). To lze očekávat vzhledem k různým celkovým denním dávkám esomeprazolu podaným v přípravku Emoxen Plus nebo NEXIUM (40 mg vs. 20 mg). C<sub>max</sub> je u přípravku Emoxen Plus o 60 % vyšší (CI: 1,27-2,02), což lze očekávat u lékové formy s okamžitým uvolňováním.

#### *Současné podávání s potravou*

Podávání přípravku Emoxen Plus současně s potravou neovlivňuje rozsah absorpce naproxenu, ale významně oddaluje absorpci o přibližně 8 hodin a snižuje maximální plazmatické koncentrace o přibližně 12 %.

Podávání přípravku Emoxen Plus současně s potravou neoddaluje absorpci esomeprazolu, ale významně snižuje rozsah absorpce, což vede ke snížení AUC o 52 % a snížení C<sub>max</sub> o 75 %.

Podání přípravku Emoxen Plus 30 minut před jídlem má pouze minimální nebo žádný vliv na rozsah a rychlost absorpce naproxenu a nevýznamný vliv na rozsah a rychlost absorpce esomeprazolu ve srovnání s podáním nalačno (viz bod 4.2).

#### Distribuce

##### *Naproxen*

Naproxen má distribuční objem 0,16 l/kg. V terapeutických dávkách se více než z 99 % váže na albumin. Anion naproxenu byl nalezen v mateřském mléce žen v koncentracích přibližně 1 % maximální koncentrace v plazmě (viz bod 4.6).

##### *Esomeprazol*

Zdánlivý distribuční objem v ustáleném stavu u zdravých dobrovolníků je přibližně 0,22 l/kg tělesné hmotnosti. Esomeprazol se z 97 % váže na plazmatické bílkoviny.

#### Biotransformace

##### *Naproxen*

Celkem 30% naproxenu je metabolizováno v játrech cytochromem P450 (CYP), především CYP2C9, na 6-0-desmethyl-naproxen. Ani naproxen, ani jeho metabolity nevyvolávají enzymovou indukci. Jak naproxen, tak 6-0-desmethyl-naproxen jsou dále metabolizovány na odpovídající konjugované acylglukuronidy.

### *Esomeprazol*

Esomeprazol je zcela metabolizován enzymovým systémem CYP. Hlavní část metabolismu probíhá na polymorfních enzymech CYP2C19, které vytváří hydroxy- a desmethyl- metabolit esomeprazolu. Další část metabolismu probíhá na specifické isoformě CYP3A4, zodpovídající za tvorbu esomeprazol sulfonu, hlavního metabolitu v plazmě. Hlavní metabolity esomeprazolu nemají vliv na sekreci žaludeční kyseliny.

### Eliminace

#### *Naproxen*

Po podání přípravku Emoxen Plus dvakrát denně je průměrný poločas eliminace naproxenu přibližně 9 hodin, resp. 15 hodin po podání ranní, resp. večerní dávky. Nedochozí ke změně po opakovaném podání.

Clearance naproxenu je 0,13 ml/min.kg. Asi 95 % naproxenu z jakékoliv dávky se vylučuje močí, především jako naproxen (< 1 %), 6-0-desmethyl naproxen (< 1 %) nebo jejich konjugáty (66 % až 92 %). Malé množství, 3 % nebo méně z podané dávky, se vylučuje do stolice. U pacientů s poruchou funkce ledvin může docházet ke kumulaci metabolitů v organismu (viz bod 4.4).

#### *Esomeprazol*

Po podání přípravku Emoxen Plus dvakrát denně je průměrný poločas eliminace esomeprazolu přibližně 1 hodina po podání ranní i večerní dávky první den a poněkud delší po dosažení ustáleného stavu (1,2-1,5 hodiny).

Celková plazmatická clearance esomeprazolu je přibližně 17 l/h po jednorázovém podání a přibližně 9 l/h po opakovaném podání.

Přibližně 80 % perorální dávky esomeprazolu se vylučuje do moči jako metabolity a zbytek do stolice. V moči bylo nalezeno méně než 1 % esomeprazolu.

### Linearita/Nelinearita

#### *Naproxen*

Při dávkách naproxenu vyšších než 500 mg/den dochází k menšímu než proporcionálnímu zvýšení plazmatických hladin v důsledku zvýšení clearance způsobeného saturací vazby na plazmatické proteiny při vyšších dávkách (průměrné minimum C<sub>ss</sub> 36,5; 49,2 a 56,4 mg/l s 500, 1000 a 1500 mg denní dávky naproxenu).

#### *Esomeprazol*

Plocha pod křivkou plazmatické koncentrace esomeprazolu se při opakovaném podávání přípravku Emoxen Plus zvyšuje. Toto zvýšení je závislé na dávce a vede k nelineárnímu vztahu mezi dávkou a AUC po opakovaném podání. Tato závislost na čase a dávce je částečně způsobena poklesem metabolismu prvního průchodu játry a systémové clearance, pravděpodobně způsobenou inhibicí enzymu CYP2C19 esomeprazolem a/nebo jeho sulfonovým metabolitem. Zvýšená absorpce esomeprazolu při opakovaném podávání přípravku Emoxen Plus pravděpodobně také přispívá k závislosti na čase a dávce (viz Absorpce).

### Zvláštní skupiny pacientů

#### Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika přípravku Emoxen Plus nebyla zkoumána u pacientů s poruchou funkce ledvin.

*Naproxen:* Farmakokinetika naproxenu nebyla zkoumána u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Za předpokladu, že naproxen, jeho metabolity a konjugáty jsou převážně vylučovány ledvinami, lze předpokládat, že se u pacientů s poruchou funkce ledvin budou kumulovat metabolity naproxenu. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se snižuje vylučování naproxenu. U pacientů s

těžkou poruchou funkce ledvin je podávání přípravku Emoxen Plus kontraindikováno (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.3).

*Esomeprazol:* U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné studie. Vzhledem k tomu, že se ledvinami vylučují metabolity esomeprazolu, ale nikoliv esomeprazol, neočekává se, že by u pacientů s poruchou funkce ledvin došlo ke změně metabolismu.

#### Porucha funkce jater

Farmakokinetika přípravku Emoxen Plus nebyla zjišťována u pacientů s poruchou funkce jater.

*Naproxen:* Farmakokinetika naproxenu nebyla zjišťována u jedinců s poruchou funkce jater.

Postižení jater vyvolané chronickým pitím alkoholu a pravděpodobně i jiné formy jaterní cirhózy snižují celkovou plazmatickou clearance naproxenu, ale plazmatické koncentrace volného naproxenu se zvyšují. Vztah tohoto zjištění k dávkování přípravku Emoxen Plus není znám, ale je vhodné podávat nejnížší ještě účinnou dávku.

*Esomeprazol:* Metabolismus esomeprazolu u pacientů s mírnou a středně těžkou poruchou funkce jater může být změněn. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se snižuje metabolismus, což má za následek zdvojnásobení plochy pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase u esomeprazolu.

Pacienti s těžkou jaterní insuficiencí nesmí užívat přípravek Emoxen Plus (viz bod 4.3).

#### Starší pacienti

Nejsou k dispozici specifická farmakokinetická data pro přípravek Emoxen Plus u pacientů starších než 65 let.

*Naproxen:* Studie ukazují, že celková plazmatická koncentrace naproxenu se nemění, ale frakce volného naproxenu v plazmě je u starších lidí zvýšena. Stále je však nižší než 1 % celkové koncentrace naproxenu. Klinický význam tohoto zjištění není zřejmý, ačkoliv je možné, že zvýšená koncentrace volného naproxenu může být spojena s vyšším rizikem nežádoucích účinků ve vztahu k dávce u některých starších pacientů.

*Esomeprazol:* Metabolismus esomeprazolu se významně nemění u starších pacientů (71 až 80 let).

#### Pomalí metabolizátoři CYP2C19

*Esomeprazol:* Přibližně 3 % populace nemá funkční enzym CYP2C19 a tito lidé jsou označováni jako pomalí metabolizátoři. U těchto jedinců je metabolismus esomeprazolu pravděpodobně katalyzován hlavně CYP3A4. Po opakovaném podání esomeprazolu 40 mg jednou denně byla plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase u pomalých metabolizátorů přibližně o 100 % vyšší ve srovnání s jedinci s funkčním enzymem CYP2C19 (rychlí metabolizátoři). Průměrná maximální plazmatická koncentrace byla vyšší o 60 %.

Tato pozorování nemají žádný vliv na dávkování přípravku Emoxen Plus.

#### Pohlaví

*Esomeprazol:* Po podání jednotlivé dávky 40 mg esomeprazolu je AUC přibližně o 30 % vyšší u žen než u mužů. Po opakovaném podání není rozdíl mezi oběma pohlavími. Tato pozorování nemají žádný vliv na dávkování přípravku Emoxen Plus.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Nejsou k dispozici žádné neklinické údaje získané s kombinací obou léčivých látek. Neexistují žádné známé interakce mezi naproxenem a esomeprazolem, které by ukazovaly na nové nebo synergistické

nežádoucí farmakologické či farmako-toxikokinetické účinky, toxicitu, fyzikálně-chemické interakce nebo problémy se snášenlivostí jako výsledek této kombinace.

#### Naproxen

Neklinické údaje neodhalily žádné škodlivé účinky na lidi na základě konvenčních studií genotoxicity, kancerogenního potenciálu, embryofetální toxicity a fertility. Zásadními nálezy testů na chronickou toxicitu po podání vysokých dávek laboratorním zvířatům byly gastrointestinální dráždění a poškození ledvin. Oba účinky se vztahují k inhibici syntézy prostaglandinů. Perorální podání naproxenu březím potkanů ve třetím trimestru březosti v peri- a postnatálních studiích mělo za následek obtížný vrh. Jde o známý účinek této skupiny látek.

#### Esomeprazol

V neklinických studiích nebylo zjištěno žádné zvláštní riziko pro lidi v obvyklém uspořádání studií, tj. chronická toxicita, genotoxicita a reprodukční toxicita. Studie na karcinogenitu u laboratorních potkanů, kterým byla podávána racemická směs, prokázala hyperplazii žaludečních ECL buněk a výskyt karcinoidů žaludku. Tyto morfologické změny žaludeční sliznice potkanů jsou výsledkem navozené hypergastrinemie v důsledku snížené tvorby žaludeční kyseliny a jsou pozorovány po dlouhodobém podávání antisekrečních látek.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

koloidní bezvodý oxid křemičitý  
kopolymer kyseliny methakrylové a ethylakrylátu (1:1)  
natrium-lauryl-sulfát  
polysorbát 80  
glycerol-monostearát 40-55  
triethyl-citrát  
monohydrát laktozy  
sodná sůl kroskarmelosy  
natrium-stearyl-fumarát  
mikrokrystalická celulóza  
lehký oxid hořečnatý  
povidon  
kalcium-stearát

#### Potah tablety

hypromelosa (E464)  
makrogol (E1521)  
oxid titaničitý (E171)  
žlutý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.



Uchovávejte v původním obalu a uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

HDPE lahvička obsahující silikagelové vysoušedlo s dětským bezpečnostním uzávěrem s hliníkovým indukčním těsněním. Balíčky obsahující vysoušedlo by měly zůstat v lahvičce a nejsou určeny ke spotřebě.

Velikosti balení: 30 nebo 60 tablet s řízeným uvolňováním.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BAUSCH HEALTH IRELAND LIMITED  
3013 Lake Drive, Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Irsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

29/528/22-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 22. 2. 2024

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

13. 11. 2024